



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**“Características epidemiológicas del carcinoma
hepatocelular en la Unidad de Hígado del Hospital
Nacional Edgardo Rebagliatti Martins”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Gastroenterología

AUTOR

Elisa TORREBLANCA MARMANILLO

ASESOR

Rossana Mónica ROMÁN VARGAS

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Román R. Características epidemiológicas del carcinoma hepatocelular en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LA UNIDAD DE HÍGADO DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS”.

Dra. Elisa Torreblanca Marmanillo

Residente de Gastroenterología del Hospital Nacional Dos de Mayo

Asesor: Dra. Rossana Román, Jefe de la Unidad de Hígado HNERM

Introducción: El Carcinoma hepatocelular se encuentra entre las cinco neoplasias con mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, su prevalencia no es uniforme. Los factores de riesgo, el estadio al momento del diagnóstico, el grado de disfunción hepática y las posibilidades de tratamiento son propias de cada región y determinan la sobrevida en estos pacientes. En más del 80% de los casos se desarrolla en pacientes con cirrosis o con enfermedad hepática crónica como infección viral crónica por VHB y HVC, enfermedad alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo de las características epidemiológicas de los pacientes con cirrosis y con carcinoma hepatocelular hospitalizados en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins desde Enero 2001 a Diciembre del 2005.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes; el 66% correspondió al sexo masculino, la edad promedio encontrada fue de 64 años. Las causas más frecuentes de carcinoma hepatocelular fueron la infección crónica por HVB (43%), VHC (32%) y consumo crónico de alcohol (30%). El 46% estuvo en estadio CHILD C. El 29% se diagnosticó en estadio temprano y el 50% en estadio Terminal. El 7,6% recibió tratamiento con fin curativo y el 71% no recibió tratamiento alguno. La sobrevida a los 3 meses fue de 70%; a los seis meses de 54% y al año del 34%. La mortalidad en pacientes CHILD C y en estadio Terminal a los tres meses de realizado el diagnóstico fue del 60%.

Conclusiones: El carcinoma hepatocelular afecta a varones en mayor proporción y son la infección viral y el consumo crónico de alcohol sus principales causas. La mayoría de casos son diagnosticados en estadios tardíos, sin oportunidad de recibir tratamiento alguno. La mortalidad en nuestra población a los 3 meses es alta.

Palabras clave: Carcinoma Hepatocelular, cirrosis hepática y hepatitis viral

SUMARIO:

Introducción-----	Pag. 2
I. Marco teórico-----	Pag. 4
II. Material y Métodos-----	Pag. 17
III. Presentación de Resultados-----	Pag. 19
IV. Discusión y Comentarios -----	Pag. 39
V. Conclusiones -----	Pag. 48
VI. Bibliografía-----	Pag. 51
VII. Anexos-----	Pag. 55

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma hepatocelular se encuentra entre las cinco neoplasias con mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, su prevalencia no es uniforme. Los factores de riesgo, la edad de presentación, el estadio al momento del diagnóstico, el grado de disfunción hepática y las posibilidades de tratamiento son propias de cada región y determinan al igual que la condición socioeconómica de cada región la sobrevida en estos pacientes.

El carcinoma hepatocelular en más del 80% de los casos se desarrolla en pacientes con cirrosis o con enfermedad hepática crónica como infección viral crónica por VHB y HVC, enfermedad alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. Por la tanto la asociación del carcinoma hepatocelular con cada uno de estos factores de riesgo dependerá en la medida en que estos se encuentren presentes en determinada región.

El diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular ha evolucionado con el transcurrir de los años. En la actualidad gracias a los avances tecnológicos y al mejor conocimiento de esta enfermedad; estos pacientes pueden ser diagnosticados en estadios tempranos, siendo de esta forma susceptibles de recibir tratamiento curativo, como resección quirúrgica, trasplante hepático, o ablación percutánea; o en su defecto tratamiento de tipo paliativo, como la quimioembolización; mejorando las tasas de sobrevida y modificando la evolución natural de esta enfermedad.

En la década pasada en el Perú, la cirrosis hepática constituye la primera causa de mortalidad entre las enfermedades hepáticas seguida del carcinoma hepatocelular; siendo mayor en los departamentos de la Sierra como Apurímac, Huanuco, Pasco y

Cusco. Según cifras oficiales del MINSA, la cirrosis y las enfermedades crónicas del hígado constituyen en forma global la quinta causa de mortalidad general. En el departamento de Lima es la décimo primera causa en el año 2000 y la octava causa de muerte en el año 2001. No se cuenta con cifras específicas para carcinoma hepatocelular.

Existen pocos estudios en el Perú que evalúen las características epidemiológicas y clínicas del Carcinoma Hepatocelular y en particular en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins. Por tal motivo el objetivo del presente estudio es conocer las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática; identificar su etiología probable más frecuente, su estadio al diagnóstico; correlacionar el estadio con el tipo de tratamiento recibido y la sobrevida a los 3, 6 y 12 meses realizado el diagnóstico, para poder establecer estrategias dirigidas a mejorar el diagnóstico precoz y aplicación de tratamiento curativo a estos pacientes.

I MARCO TEÓRICO

Antecedentes

El Carcinoma hepatocelular es uno de los tumores malignos más frecuentes en el mundo, con más de un millón de casos nuevos al año. La incidencia varía considerablemente entre los diferentes países, las mayores tasas se presentan en el este de Asia con 36 por 100,000 habitantes y en África con 48 por 100,000 habitantes, sin embargo en países desarrollados el carcinoma hepatocelular es un tumor relativamente raro con una incidencia de 1,4 por 100,000 habitantes. En general la incidencia es mayor en hombres que en mujeres.

En Latino América se han realizado estudios epidemiológicos y clínicos de carcinoma hepatocelular. En Brasil entre los años 1992 y 1994; se realizó un estudio multicéntrico, (Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey, Florianópolis) en el que se incluyeron 287 pacientes; y se evaluó la edad, sexo, abuso de alcohol, presencia de cirrosis, infección por VHB y VHC y niveles de AFP. En esta población el carcinoma hepatocelular presenta un patrón epidemiológico intermedio, con alta asociación a infecciones virales B y C. La edad promedio fue de 56 años para el sexo masculino y de 54 años para el sexo femenino; con una relación masculino: femenino de 3.4:1. Encontraron diferencias en cuanto a la raza, siendo más frecuente en la raza caucásica (69%), seguido de los mulatos (21%), orientales (4.8%) y finalmente negra (3.7%). Se encontró infección por VHB con antígeno de superficie positivo en el 41%, seguido de infección crónica por VHC en el 26% y de ambos en un 3.8%. El antecedente del consumo crónico de alcohol fue del 37%, y su asociación

con cirrosis hepática fue del 71%. El incremento de la AFP >20ng/ml estuvo presente en el 72%; pero sólo el 2.3% en >500ng/ml. A pesar de su alta asociación a infecciones virales B y C, reportan un 42% de pacientes que fueron negativos a la serología viral, lo que indicaría un posible rol de otros factores etiológicos. ⁽²⁾

En Chile, en el año 1999 se realizó un estudio prospectivo en 2 hospitales (“Clinical features of 29 patients with hepatocellular carcinoma”), en los que se evaluó cuadro clínico, exámenes de laboratorio y serología viral. El carcinoma hepatocelular fue más frecuente en el sexo masculino, y el rango de edad fue de 29 a 75 años; el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en el 72%, seguido del compromiso del estado general. El signo más frecuente fue la masa palpable en el 55%. El antecedente de consumo crónico de alcohol estuvo presente en 7 pacientes. El antígeno de superficie fue positivo tan sólo en 2 pacientes y todos fueron negativos para VHC. En el diagnóstico por ecografía el 65% presentó un patrón heterogéneo, por TAC el 55% patrón hipodenso y en el 70% de los casos se localizó en el lóbulo hepático derecho. El tamaño tumoral al momento del diagnóstico fue de 9.6cm en promedio. El tiempo de sobrevida después del diagnóstico en promedio fue de 3 meses. La prevalencia de carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico fue del 82%. En esta población el carcinoma hepatocelular tiene una baja asociación con infecciones virales. ⁽⁶⁾

Mientras que en el Perú, en el estudio “Carcinoma primario de hígado en el Hospital Cayetano Heredia: Hallazgos clínicos y de laboratorio”, entre los

años 1969 y 1997, en el que se evaluaron a 60 pacientes con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular corroborados con biopsia hepática, encontraron que el grupo de edad más afectado fue entre los 60 y 69 años, seguido por el grupo entre los 20 y 29 años. El promedio de edad de presentación fue de 45 años. El 56% eran de sexo masculino y el 43% femenino. El 56% procedía de la costa, el 30% de la sierra y el 13% de la selva. La ingesta crónica de alcohol estuvo presente en el 25% de los casos. El tiempo aparente de enfermedad fue de 7 semanas y los síntomas predominantes fueron: sensación de masa abdominal (81%), baja de peso, dolor en el hemiabdomen superior y anorexia. El signo predominante fue la hepatomegalia en el 95% de los casos. El 70% de los pacientes presentó incremento de fosfatasa alcalina, transaminasas y globulinas séricas. Se detectó hipoglicemia en el 32%. El antígeno de superficie fue positivo en el 45% y la elevación de AFP en el 19%. La sobrevida fue menor de 6 meses en el 86%, estando todos fallecidos a los 2 años. ⁽⁵⁾

Fundamento Teórico

El carcinoma hepatocelular ocurre en un hígado crónicamente enfermo como resultado de la coexistencia de necrosis hepatocelular y regeneración hepática simultánea, dando lugar a múltiples alteraciones genéticas en oncogenes y genes supresores tumorales. El riesgo de carcinoma hepatocelular varía considerablemente según la etiología de la cirrosis. La cirrosis por infección crónica por VHB y VHC constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular.

En el mundo, la hepatitis por VHB es el agente mas importante en la patogénesis del carcinoma hepatocelular; la presencia del antígeno de superficie incrementa el riesgo entre 30 a 100 veces frente a aquellos que son antígeno de superficie negativos. Esta alta prevalencia en las regiones endémicas, se debe a la adquisición de la infección en el nacimiento o durante la infancia. El riesgo de carcinoma hepatocelular se incrementa 10 veces en los pacientes que además presentan cirrosis hepática. El mecanismo de carcinogénesis es la integración del virus B al genoma de las células del hígado

En los países industrializados como Japón, Estados Unidos y el oeste de Europa la principal causa de carcinoma hepatocelular es la infección por VHC, que va a la cronicidad en un 80%; progresando lentamente de inflamación crónica a fibrosis y cirrosis en un 10 a 20%. El 1 a 4 % de pacientes con cirrosis por VHC desarrollará carcinoma hepatocelular por año. La carcinogénesis se cree que se debe al proceso inflamatorio crónico asociado a la cirrosis hepática.

La incidencia de carcinoma hepatocelular en cirrosis alcohólica es menor que por infecciones virales. El riesgo por enfermedades autoinmunes, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson es bajo.

Signos clínicos y Síntomas:

Por lo general el carcinoma hepatocelular pequeño es asintomático o sus síntomas pasan inadvertidos por la predominancia de la enfermedad de base. Presentan ictericia, hepatomegalia, pérdida de peso cuando ya están en

estadio avanzado o cuando se complican por necrosis tumoral extensa o rotura espontánea del tumor con sangrado intraperitoneal.

La metástasis ocurre inicialmente dentro del hígado, presentando un crecimiento multifocal en más del 40% de los casos. La metástasis extrahepática por lo general es a los ganglios linfáticos locales, peritoneo, pulmón y sistema esquelético. También pueden presentar síntomas paraneoplásicos como policitemia e hipoglicemia sintomática en un 10 y 5% de los pacientes respectivamente.

Diagnóstico:

Las pruebas utilizadas para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular incluyen estudios imagenológicos, biopsia y niveles altos de alfa feto proteína.

AFP: El 50 a 90% de los pacientes con carcinoma hepatocelular presentan elevación de AFP dependiendo del tamaño y tipo de tumor. Mas del 46% de pacientes con carcinoma hepatocelular pequeño (< 5 cm.) presentan elevación moderada de AFP (<400ng/ml). La especificidad de la AFP esta reducida porque también se puede incrementar en enfermedades hepáticas benignas, como infecciones virales crónicas. Si el valor de corte diagnóstico es de 100ng/ml la sensibilidad es de 39 a 64% y la especificidad de 76 a 91% para carcinoma hepatocelular.

Otro marcador tumoral es la Desgamma-carboxy-protrombina, el cual es más específico que la AFP, pero menos sensible para el diagnóstico de tumores pequeños.

Imagenológico

El carcinoma hepatocelular puede manifestarse como una masa solitaria, o rodeada de nódulos satélites, masa multifocal o tumor difusamente infiltrante.

La ultrasonografía: Es el primer estudio en el esquema diagnóstico del carcinoma hepatocelular; su apariencia sonográfica es variable dependiendo de la histología y el tamaño del tumor. La mayoría de los carcinomas hepatocelulares pequeños (<3cm) son homogéneos e hipoeoicos. Lesiones más grandes son heterogéneas debida a la presencia de necrosis, hemorragia, cambios grasos y fibrosis intersticial. En casos avanzados existe trombosis de la vena porta, invasión de la vena porta o hepática y obstrucción de la vía biliar. Los nódulos displásicos de 0.5 a 1.5cm son indistinguibles por ultrasonografía. La sensibilidad de la ultrasonografía en detección de lesiones en un hígado cirrótico es menor a 50% y la especificidad de 98%.

Tomografía helicoidal trifásica: El carcinoma hepatocelular pequeño frecuentemente es una lesión vascular, que se resalta rápidamente en la fase arterial y se torna isodensa con el parénquima circundante durante la fase portal (wash out)

Resonancia Magnética Nuclear: Se presenta como lesión hipointensa en T1 y como lesión hiperintensa en T2. El uso dinámico multifase de Gadolinio mejora la detección de carcinoma hepatocelular y puede ser superior a la TAC helicoidal.

Según las recomendaciones para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular según las guías prácticas de la AASLD: “Manejo del carcinoma hepatocelular” el diagnóstico se basa en radiología, biopsia y niveles altos de alfa feto proteína. La necesidad de cada uno de ellos depende del tamaño de la lesión encontrada.⁽²⁰⁾

Lesiones mayores a 2 centímetros de diámetro

La detección de una masa hepática en un hígado cirrótico es altamente sospechosa de carcinoma hepatocelular. Si la AFP es > 200 ng/ml y la apariencia radiológica en dos estudios dinámicos (TAC helicoidal y resonancia magnética) de la masa es sugestiva, la probabilidad de carcinoma hepatocelular es alta (VPP $>95\%$) y no se requiere de biopsia hepática para el diagnóstico. La presencia de “wash out” es decir hipervascularidad arterial y aclaración del contraste en la fase venosa temprana o tardía permite realizar el diagnóstico con un solo estudio imagenológico dinámico.

En el caso que la imagen radiológica sea atípica y la AFP sea menor a 200ng/ml se requiere de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

Lesiones entre 1 a 2 centímetros de diámetro

La presencia de nódulos entre 1 a 2cm. en un hígado cirrótico tienen una alta probabilidad de ser carcinoma hepatocelular. El EASL recomienda que se deben biopsiar estas lesiones en forma independiente de su patrón vascular., mientras que el AASLD recomienda que estas lesiones deben ser evaluadas con al menos dos estudios imagenológicos dinámicos (TAC helicoidal,

ultrasonografía contrastada y RMN). Si la apariencia de la lesión es típica en 2 técnicas la lesión debe ser tratada como carcinoma hepatocelular y si los hallazgos no son característicos o el perfil vascular no es coincidente entre los dos estudios la lesión debe ser biopsiada.

Lesiones menores a 1 centímetro de diámetro

Las lesiones menores a un centímetro detectadas en ultrasonografía, en hígado cirrótico tienen poca probabilidad de ser carcinoma hepatocelular. Estos nódulos deben ser seguidos por intervalos de 3 a 6 meses para detectar crecimiento sugestivo de transformación maligna. La ausencia de crecimiento en un periodo de 1 a 2 años, sugiere que la lesión no es un carcinoma hepatocelular. Ver anexo 7.3

Sistema de Estadíaje:

El pronóstico de los tumores sólidos se relaciona al estadio del tumor al momento de su diagnóstico y al grado de disfunción hepática subyacente. A lo largo de los años se han planteado varias escalas de estadíaje de carcinoma hepatocelular como el sistema TNM, el sistema de OKUDA; y posteriormente el sistema de estadíaje de cáncer de hígado del Clínico de Barcelona (BCLC), entre otros; no existiendo consenso en cual de estas escalas es la mejor; sin embargo esta última es la más aceptada en la actualidad porque evalúa no solo el tamaño tumoral, grado de disfunción hepática y estado físico con síntomas relacionados al cáncer, sino que también relaciona el estadíaje con modalidades de tratamiento y expectativa de vida. Ver anexo 7.4

En el estadio de enfermedad temprana se encuentran los pacientes con función hepática preservada (CHILD A o B) con nódulo solitario o hasta 3 nódulos menores de 3 centímetros; en estos pacientes se recomienda la resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación percutánea, con posibilidad de curación y sobrevida a los 5 años entre 50 y 75%. El carcinoma hepatocelular muy temprano es muy difícil de identificar previo a la resección quirúrgica, y debido a la ausencia de invasión microvascular y diseminación, ofrece una alta probabilidad de curación con una sobrevida a los 5 años del 100% en pacientes CHILD A.

En el estadio de enfermedad intermedia se encuentran los pacientes CHILD A o B con carcinoma hepatocelular grande o multifocal que no presentan síntomas relacionados a cáncer y sin invasión macrovascular o extensión extrahepática. Sin tratamiento presentan una sobrevida a los 3 años en el 50%. Son candidatos para quimioembolización transarterial.

En el estadio de enfermedad avanzada, se encuentran los pacientes con síntomas de cáncer y/o invasión vascular o extensión extrahepática. Su expectativa de vida es de 50% al año y son candidatos de ingresar a pruebas terapéuticas con nuevos agentes.

Finalmente en el estadio Terminal se encuentran los pacientes con compromiso tumoral extenso y con severo deterioro de su capacidad física con un estado de desempeño >2 según el World Health Organization

Performance (WHO); La sobrevida promedio es menor de 3 meses. Ver Anexo 7.2

Tratamiento

El diagnóstico del carcinoma hepatocelular en estadios tempranos, cuando la función hepática está preservada y no existen síntomas relacionados al cáncer, permite el uso de tratamientos curativos con impacto positivo en la sobrevida de estos pacientes. Entre los tratamientos potencialmente curativos se encuentran la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea. Entre los tratamientos no curativos, el único que ha demostrado mejorar la sobrevida es la quimioembolización transarterial. Otros tratamientos como la embolización arterial sin quimioterapia, o radiación interna han demostrado actividad antitumoral, pero no ha demostrado mejorar la sobrevida; mientras que la quimioterapia sistémica con diferentes agentes presenta frecuentemente toxicidad y no ha mejorado la sobrevida.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes cirróticos compensados con tumor único de ubicación quirúrgica accesible; el tamaño del tumor aún no está claro si es un factor limitante. Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados para disminuir el riesgo de descompensación hepática postoperatoria y el riesgo de muerte. La resección hepática del lóbulo derecho presenta mayor riesgo de descompensación que el izquierdo.

Anteriormente la selección de pacientes candidatos para resección quirúrgica era el CHILD, pero ya está demostrado que cuenta con un pobre valor predictivo de morbilidad y mortalidad; por lo que en la actualidad se utilizan parámetros como la presencia de hipertensión portal e hiperbilirrubinemia, que son indicativos de enfermedad hepática avanzada. Una gradiente de presión de la vena hepática $< 10\text{mmHg}$, es el mejor predictor de excelentes resultados post quirúrgicos y un riesgo casi nulo de falla hepática; con una sobrevida a los 5 años mayor al 70%. La presencia de hipertensión portal ocasiona la disminución de la sobrevida a los 5 años a menos del 50% y su asociación con hiperbilirrubinemia a menos del 30%, independiente del grado de CHILD. Los grupos japoneses utilizan en su lugar la prueba de retención verde indocianina.

Después de la resección la tasa de recurrencia excede el 70% a los 5 años; tanto por diseminación como por tumores de novo. El mejor predictor de recurrencia es la presencia de invasión microvascular y/o de lesiones adicionales al tumor primario. No existe al momento terapia adyuvante efectiva (quimioterapia pre-operatoria, quimioterapia adyuvante, radiación interna) que pueda reducir las tasas de recurrencia.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con carcinoma hepatocelular temprano con tumor solitario menor a cinco centímetros, ó hasta tres nódulos menores de tres centímetros (Criterio de Milán), con una sobrevida a los 5 años del 70%. Existe aún controversia si estos criterios de

selección se pueden ampliar para incluir pacientes con enfermedad más avanzada, presentando una sobrevida a los 5 años del 50%

La ausencia de suficientes donantes de hígado limita principalmente el trasplante hepático en estos pacientes, además de la aparición de contraindicaciones (extensión extrahepática e invasión vascular) durante el tiempo de espera. La tasa de exclusión en lista de espera puede llegar a ser del 25% si el tiempo de espera es mayor a doce meses. La terapia preoperatoria (inyección percutánea de alcohol, radiofrecuencia) puede ser considerada si la lista de espera es mayor a los seis meses.

Ablación percutánea es la mejor opción de tratamiento para carcinoma hepatocelular temprano no tributario de tratamiento quirúrgico o de trasplante hepático; o como puente para el trasplante. La ablación o destrucción de células tumorales puede ser conseguido por inyección de sustancias químicas (alcohol, ácido acético) o por cambios de temperatura (radiofrecuencia, microondas, crioterapia). La eficacia de la ablación percutánea se evalúa por tomografía dinámica al mes del tratamiento. La tasa de recurrencia es similar a la de resección quirúrgica.

La inyección percutánea de alcohol requiere de sesiones repetidas y consigue necrosis en el 90 al 100% de tumores menores de dos centímetros, en el 70% de tumores entre dos y tres centímetros y del 50% en tumores entre tres y cinco centímetros. En pacientes CHILD A con necrosis tumoral exitosa se consigue una sobrevida a los cinco años del 50%.

La eficacia de la radiofrecuencia (RFA) en tumores menores de dos centímetros es similar a la inyección de etanol, pero requiere de menor

número de sesiones. Mientras que su eficacia en tumores mayores de dos centímetros es mejor que con el etanol. Su principal desventaja es su costo elevado y su alta tasa de complicaciones (10%) como derrame pleural, sangrado peritoneal. No está indicado en tumores subcapsulares.

La quimioembolización transarterial (TACE) combinada con agentes quimioterapéuticos (como adriamicina o cisplatino), mezclados con lipiodol esta indicado como tratamiento no curativo de primera línea en pacientes con carcinoma hepatocelular no tributario de cirugía o ablación percutánea, que no presenten invasión vascular o extensión extrahepática. Su uso está limitado en aquellos pacientes con flujo portal disminuido por trombosis de la vena porta, anastomosis porto-sistémicas o flujo hepatofugal o enfermedad hepática crónica avanzada (CHILD B o C) por estar incrementado el riesgo de falla hepática. En el 50% de los pacientes ocurre el síndrome post embolización que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal e íleo moderado, que se auto limita dentro de las 48 horas.

La respuesta al tratamiento se evalúa por disminución de la concentración de marcadores tumorales, identificación de grandes áreas de necrosis y disminución del tamaño tumoral. La quimioembolización induce necrosis extensa en más del 50% de los pacientes, con tasas de respuesta entre el 16 y 60%; mientras que menos del 2% consigue respuesta completa, que se asocia a mejoría de la sobrevida de 20 a 60%.

II MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a Investigación básica; es un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

Muestra del Estudio

Para el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes con cirrosis hepática, a quienes se realizó el diagnóstico de carcinoma hepatocelular hospitalizados en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins desde Enero 2001 a Diciembre del 2005.

Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico dudoso de carcinoma hepatocelular y aquellos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, pero sin cirrosis. Los pacientes con historias clínicas incompletas también fueron excluidos.

Recolección de datos

1. Se revisó y seleccionó las epicrisis de los pacientes con cirrosis hepática y diagnóstico de carcinoma hepatocelular en la Unidad de hígado durante el periodo en estudio.
2. Posteriormente se revisó las historias clínicas de los 56 casos seleccionados y se procedió al llenado de la ficha de recolección de datos. El tiempo que se tomó para la recopilación de dicha información fue de dos meses.

3. Finalmente se confirmó la fecha de fallecimiento mediante revisión de la historia clínica, llamada telefónica a familiares o revisión del registro de defunción de la RENIEC.

Procesamiento y análisis de los datos

Se utilizó estadísticas de medida de tendencia central y de dispersión como el promedio y percentiles en la variable edad, y en las variables de laboratorio. Con respecto al promedio de edad y al tiempo de enfermedad de cirrosis, dado que los datos no presentan un comportamiento simétrico (prueba de no paramétrica de Kolmogorov), y la presencia de datos extremos, se hizo uso de la técnica de los M- Estimadores y diagrama de caja.

También se realizó estadísticas representativas para evaluar sexo, lugar de nacimiento y procedencia, factores de riesgo, etiología de cirrosis, estadio, tratamiento y supervivencia a los 3, 6 y 12 meses de realizarse el diagnóstico del carcinoma hepatocelular.

Se generó un sistema en SPSS. 15.0, que permitió almacenar los datos para su posterior procesamiento y análisis.

Para la edición se utilizó el Office 2003 para Windows.

III PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Entre los años 2001 y 2005 en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins se diagnosticaron 56 casos de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática, los que se incluyeron en el presente estudio y se presentan los resultados a continuación:

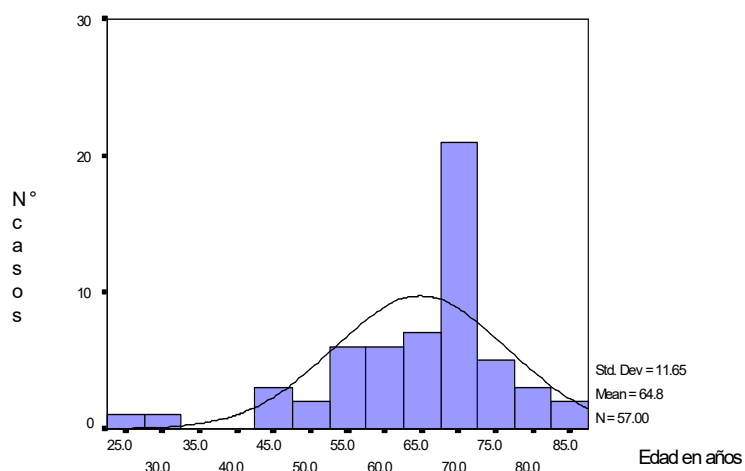
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Edad y Sexo

La edad promedio al diagnóstico de carcinoma hepatocelular en esta población es de 64.6 años, con una media de 68 años y el rango de edades se encuentra entre los 26 y 84 años de edad. Además, se encontró que el 68.4% del total de pacientes es mayor de 60 años al realizarse el diagnóstico. Ver Gráfico N° 1 y Tabla N° 1

Gráfico N° 1

**Distribución de pacientes con Carcinoma Hepatocelular, por grupo de edad
U. de Hígado del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.**



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Tabla N° 1

Estadísticas descriptivas de la Variable Edad de los pacientes en estudio
Edad en años

N	Válidos	56
	No Válidos	0
Promedio		64.63
Mediana		68
Moda		69
Desviación Standard		11.67
Mínimo		26
Máximo		84
Percentiles	25	58
	50	68
	75	71.75

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de U. Hígado, 2001-2005

La variable edad tiene un comportamiento asimétrico; para comprobar que la variable no tiene una distribución normal se someterá a la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Ver tabla N° 2

Tabla N° 2

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Edad en Años
N		57
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	64.81
	Std. Deviation	11.65
Most Extreme Differences	Absolute	.171
	Positive	.093
	Negative	-.171
Kolmogorov-Smirnov Z		1.292
Asymp. Sig. (2-tailed)		.071

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Entonces, $p > 0.05$; por lo tanto la variable edad no presenta un comportamiento normal

Al evaluar el sexo se encontró que el 66.1% del total de pacientes es de sexo masculino.

Con una relación masculino: femenino de 2:1. Ver Tabla N°3

En las mujeres, la edad promedio de diagnóstico fue de 68 años, con rangos entre los 53 y 84 años de edad, con una mediana de 70 años y desviación estándar en relación al promedio de edad de 8 años; mientras que en los hombres la edad promedio fue de 62

años con rangos entre 26 y 84 años de edad con una desviación estándar en relación al promedio de edad de 12,6 años.

Tabla N ° 3

Distribución de pacientes con Carcinoma Hepatocelular, por grupo de edad según Género en la U. de Hígado del Hospital Nacional " Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.

Grupo de Edad	Femenino	Masculino	Total General	%	% Acumulativo
Total	19	37	56	100.0	
< de 30 años		1	1	1.8	1.8
de 31 a 40 años		1	1	1.8	3.6
de 41 a 50 años		4	4	7.0	10.6
de 51 a 60 años	4	8	12	21.1	31.6
de 61 a 70 años	8	12	20	35.1	66.7
> de 70 años	7	11	18	33.3	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Lugar de Nacimiento

El 38% de pacientes es natural del departamento de Lima, mientras que el 8,8% (5 pacientes por departamento) es natural de Ancash, Ayacucho, La Libertad,. Sin embargo al evaluar el lugar de procedencia el 89% residen en el departamento de Lima seguido de Huanuco, Ayacucho, Cusco, Iquitos, La Libertad y Pasco con un caso respectivo por departamento. Ver Tabla N° 4

Tabla N° 4

Distribución de pacientes con Carcinoma Hepatocelular, según Lugar de Nacimiento. U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.

Departamentos	N° de Pacientes	%
Total	56	100
Lima	22	38.6
Ancash	5	8.8
Ayacucho	5	8.8
La libertad	5	8.8
Arequipa	3	5.3
Lambayeque	3	5.3
Apurimac	2	3.5
Cajamarca	2	3.5
Cuzco	2	3.5
Junin	2	3.5
Piura	2	3.5
Huanuco	1	3.5
Iquitos	1	1.8
Pasco	1	1.8

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Factores de Riesgo:

De los 56 pacientes, el 42,9% (24 pacientes) tiene el antecedente de infección por hepatitis B; de ellos el 20% (11 pacientes) presentan Antígeno de Superficie positivo al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular; con Age (+) en 3 casos y Age(-) en 7 casos.

Un tercio de los pacientes tiene el antecedente de infección por hepatitis C (32%) y de abuso de consumo de alcohol (30%). El 19,3% del total de pacientes son diabéticos y el 14% obesos; estas dos últimas condiciones asociadas a hígado graso no alcohólico (HGNA). Ver Gráfico N° 2.

Al evaluar los factores de riesgo en relación al sexo se encontró que en las mujeres la infección por VHC es el factor de riesgo presente más frecuente (52%), seguido de la infección por VHB (31,6%) , mientras que el abuso de consumo de alcohol ocupa el tercer lugar , presente en solo el 5% de los casos. Mientras que en los varones, la infección por VHB está presente en la mitad de los pacientes (48,6%), seguido del consumo de alcohol en el 43,2%; y la infección por VHC esta presente en sólo el 21% de los casos. Ver Tabla N° 5.

Gráfico N°2

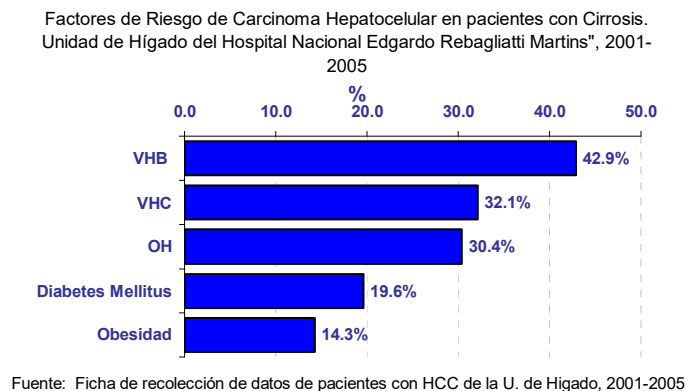


Tabla N° 5

Factores de Riesgo asociados a Carcinoma Hepatocelular en pacientes con Cirrosis en al Unidad de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

		Femenino		Masculino		Total General	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
VHB crónica	Si	6	31.6	18	48.6	24	42.9
	No	13	68.4	18	48.6	31	55.4
	NR	0	0	1	2.7	1	1.8
Total		19	100	37	100	56	100
VHC crónica	Si	10	52.60%	8	21.60%	18	32.10%
	No	9	47.40%	29	78.40%	38	67.90%
Total		19	100%	37	100%	56	100%
Consumo de Alcohol	Si	1	5.30%	16	43.20%	17	30.40%
	No	18	94.70%	21	56.80%	39	69.60%
Total		19	100%	37	100%	56	100%
Obesidad	Si	5	26.30%	3	8.10%	8	14.30%
	No	14	73.70%	34	91.90%	48	85.70%
Total		19	100%	37	100%	56	100%
Diabetes	Si	3	15.80%	8	21.60%	11	19.60%
	No	16	84.20%	29	78.40%	45	80.40%
Total		19	100%	37	100%	56	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Etiología de Cirrosis:

Al evaluar la etiología probable de cirrosis, se encontró que de la totalidad de pacientes, el 25% tiene como causa probable la infección crónica por VHB, seguido de la infección por VHC en el 21% de los casos. La tercera causa es el consumo de alcohol en el 10,7% de casos. Ver Tabla N° 6

Tabla N° 6

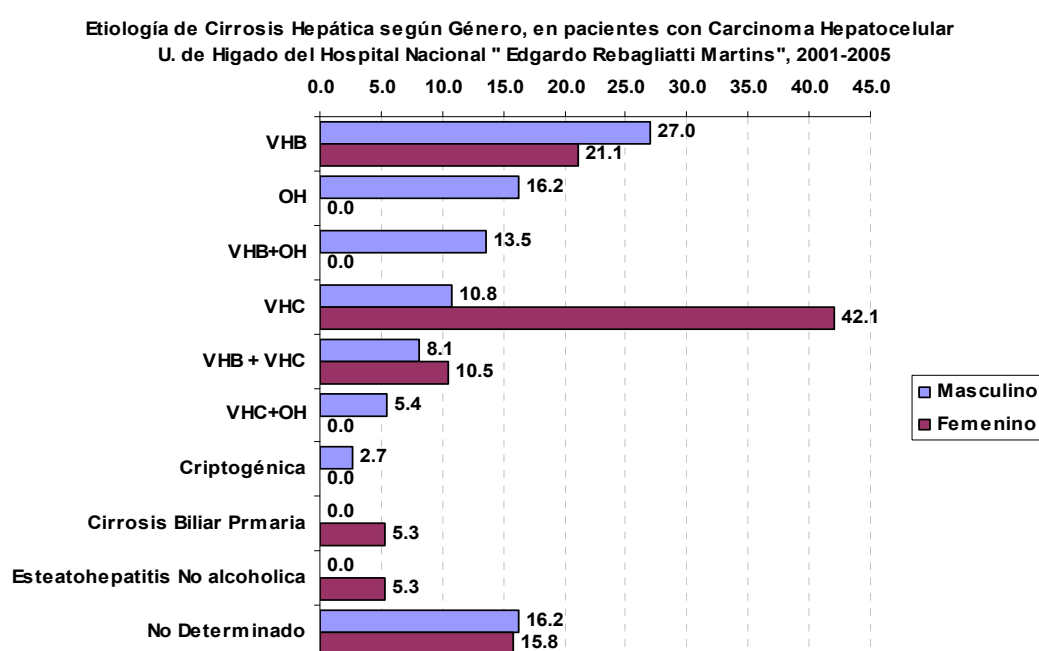
Etiología de Cirrosis en pacientes con carcinoma Hepatocelular U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins" 2001-2005

Total	Nº	%
	56	100.0
VHB	14	25.0
VHC	12	21.4
OH	6	10.7
VHB + OH	5	8.9
VHB + VHC	5	8.9
VHC + OH	2	3.6
CBP	1	1.8
EHNA	1	1.8
Criptogénica	1	1.8
No Determinado	9	16.1

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de laU. De Hígado, 2001-2005

Al evaluar la etiología según el género, se encontró que en los hombres la causa probable más frecuente de cirrosis hepática fue la infección por VHB (27%); mientras que en las mujeres fue la infección por VHC (42%), seguida de la infección por HVB (21%). El abuso de consumo de alcohol es la segunda causa probable de cirrosis encontrada en los hombres, y la asociación de consumo de alcohol con VHB (13,5%) la tercera causa. Ver Gráfico N° 3

Gráfico N° 3



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Función Hepática

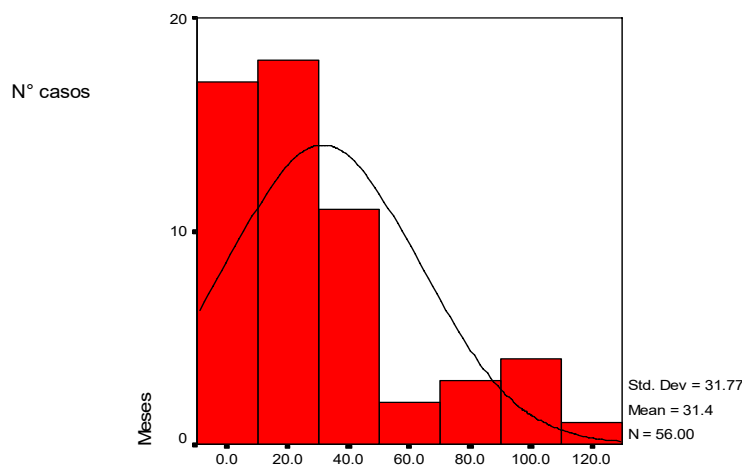
Al diagnóstico del carcinoma hepatocelular el 46% de los pacientes con cirrosis es CHILD PUGH C y el 28% es CHILD PUGH B. El promedio encontrado fue de 9 puntos con una desviación estándar del promedio de 3,05 puntos.

Tiempo de Enfermedad de Cirrosis

El tiempo de enfermedad promedio de cirrosis hepática al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular fue de 31 meses, con una desviación estándar con respecto al promedio de 31,7 y con un mínimo de 0 días, es decir el diagnóstico de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular fue simultáneo y un máximo de 120 meses. Dado el comportamiento asimétrico de la variable tiempo de enfermedad y por los datos discordantes o extremos, se opta por utilizar la técnica de los algoritmos de los M-Estimadores por ser una técnica más resistente, el cual registra un promedio de 27 meses .Ver Gráfico N° 4 ; 5 y Tabla N° 7

Gráfico N° 4

Tiempo de Enfermedad de Cirrosis al diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular
U. de Hígado "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti", 2001-2005



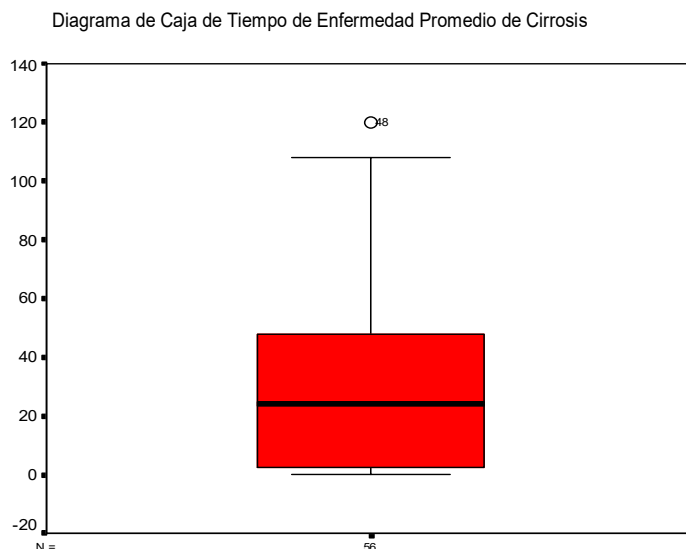
Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC U. de Hígado, 2001-2005

Tabla N° 7

M-Estimators

	Huber's M-Estimator	Tukey's Biweight	Hampel's M-Estimator	Andrews' Wave
	26.2089	25.2686	27.6493	25.2393

Gráfico N° 5



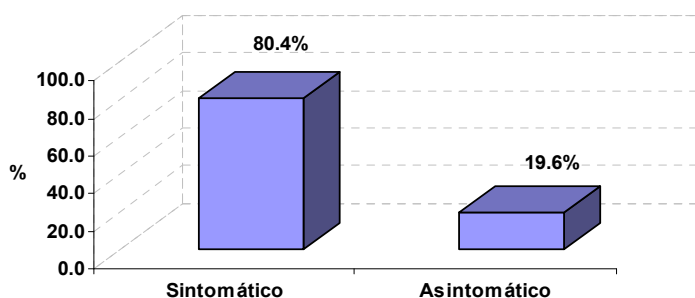
Clínica

El motivo de hospitalización que llevó al diagnóstico del carcinoma hepatocelular en el 33% de los pacientes fue para estudio, por presentar valores elevados de AFP o por identificación de un nódulo hepático en la ecografía; mientras que el 66% (37 pacientes) fue para el manejo de alguna descompensación de la cirrosis hepática.

El 19% de pacientes fue asintomático, mientras que el 80,4% fue sintomático al realizarse el diagnóstico; siendo más frecuente la ascitis, presente en dos terceras partes de la población (31%), seguido de la hemorragia digestiva alta de tipo variceal en el 20,9% y dolor abdominal en el 12%. Ver Gráfico N° 6 y Tabla N° 8

Gráfico N° 6

**Presencia de Síntomas al momento del Dx. Carcinoma Hepatocelular
U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.**



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Tabla N° 8

Frecuencia de Síntomas en pacientes con Carcinoma Hepatocelular en U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

Síntomas al Dx. De Carcinoma Hepatocelular	N°	%
Total	67	
ASCITIS	21	31.3
HDA	14	20.9
DOLOR ABDOMINAL	8	11.9
BAJA DE PESO	7	10.4
ENCEFALOPATIA HEPATICA	6	9.0
ICTERICIA	6	9.0
OTROS	5	7.5

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Diagnóstico

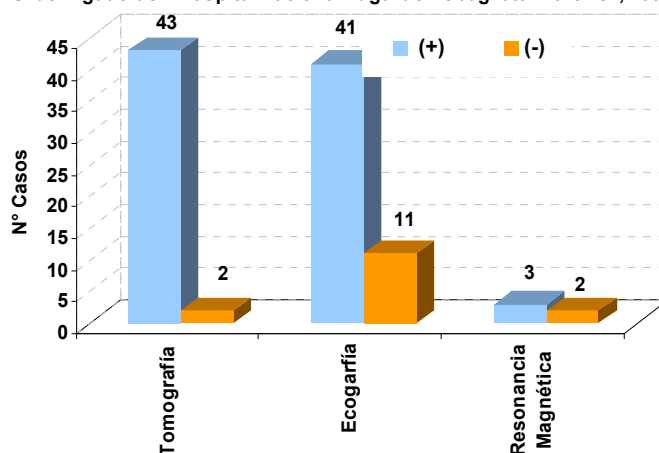
Para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular se utilizaron métodos imagenológicos, dosaje de niveles de AFP y biopsia hepática en algunos casos.

La ecografía abdominal fue utilizada como estudio inicial en el 93% (52 pacientes) de la totalidad de pacientes; siendo contributoria en el 78% de los casos (41 pacientes).

La TAC abdominal se utilizó en el 80,4% (45 pacientes), siendo contributoria en el 95,5% (43 pacientes). La RMN fue utilizada tan solo en el 8,9%. Ver Gráfico N° 7

Gráfico N° 7

Diagnóstico por Imágenes de Carcinoma Hepatocelular , en pacientes con Cirrosis U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-

El nivel de AFP promedio encontrado fue de 788ng/ml, con una media de 410ng/ml. En el 64,3% de los pacientes la AFP fue mayor a 200ng/ml; y de ellos el 51,8% fue mayor a 400ng/ml.

El 20% de los pacientes presentó niveles de AFP menores a 20ng/ml. Ver Tabla N° 9

Tabla N° 9

Alfa Feto Proteína en Pacientes con Cirrosis con Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular, U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

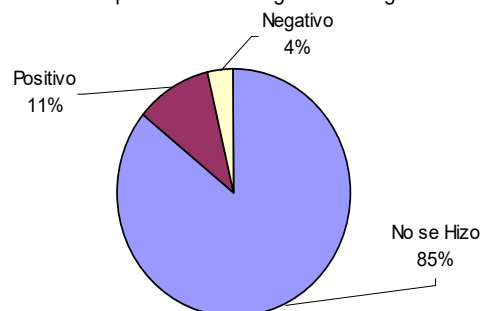
	N°	%	% Acumulativo
< de 20ng/ml	11	19,6	19,6
de 20 a 100ng/ml	7	12,5	32,1
de 101 a 200ng/ml	2	3,6	35,7
de 201 a 400ng/ml	7	12,5	48,2
> de 400ng/ml	29	51,8	100
Total	56	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

La biopsia hepática se realizó en sólo 8 pacientes (15%), siendo confirmatoria de carcinoma hepatocelular en 6 de los pacientes (11%). Ver Gráfico N° 8

Gráfico N° 8

Diagnóstico por Biopsia Hepática de Carcinoma Hepatocelular, en pacientes con Cirrosis. U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

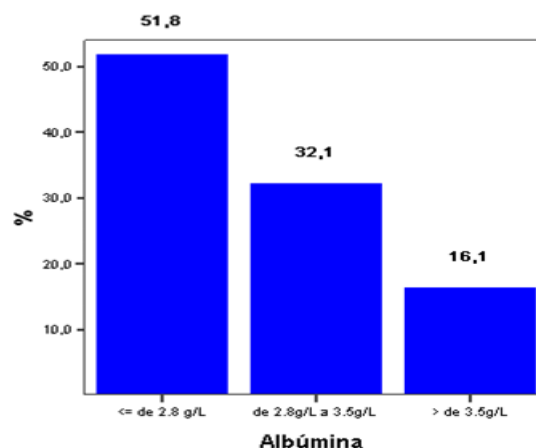
Laboratorio

La Bilirrubina total en la población estudiada se encontró mayor a 2mg/dl en un 60,7% de los casos. Con un promedio de 4,8mg/dl; con un rango amplio que va desde 0,6mg/dl el mínimo hasta 24mg/dl el máximo.

En la Tabla N° 10, se muestra los niveles de albúmina encontrados. El nivel promedio de albúmina fue de 2,9g/dl. Ver Gráfico N° 9.

Gráfico N° 9

Albúmina en Pacientes con Carcinoma Hepatocelular, U. de Hígado
"Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

El 98,2% del total de pacientes cursó con valores de TGO anormal; de ellos el 51,8% con niveles de TGO de 1 a 2 veces VN; el 48,4% >2 veces VN (>100UI/L). El nivel promedio fue de 132 UI/L.

La TGP se encontró en niveles anormales en el 71,5% de los casos; de ellos el 53,6% cursó con elevación de 1 a 2 veces VN y el 17,9% con niveles >2 veces VN (100UI/L).

El nivel promedio encontrado fue de 72UI/L. Ver Tabla N° 10

Al evaluar los niveles de glucosa, se encontró niveles >110mg/L en una tercera parte de la totalidad de pacientes. El valor promedio fue de 106mg/dl; con rangos entre 67 y 241mg/dl. Ver Tabla N° 11

El 67,8% del total de pacientes cursó con anemia; de los cuales, tenían anemia leve el 32% (18 pacientes), moderada el 28,6% (16 pacientes) y severa el 7% (4 pacientes). Ver Tabla N° 11

Tabla N° 10

Estadísticas Descriptivas de Pruebas de Función Hepática, de Pacientes en Estudio.

		Bilirrubina Total	Bilirrubina Directa	Albumina	TP: Tiempo Protombina	TGO	TGP	F. Alcalina
N		56	56	56	56	56	56	56
Promedio		4,8	3,2	2,9	16,6	132	72	223
Mediana		2,4	1,2	2,8	15,8	88	55	165
Moda		,7	,7	2,7	14,0	42	37	102
Desviación Std.		6,6	5,0	,6	4,1	124	63	165
Minimo		,6	,2	1,8	11,7	29	11	57
Maximo		29,0	22,0	4,4	33,0	769	335	1069
Percentiles	25	1,1	,6	2,3	13,9	57	33	132
	50	2,4	1,2	2,8	15,8	88	55	165
	75	4,9	3,1	3,3	17,8	153	86	267

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Tabla N° 11

Estadísticas Descriptivas de Pruebas de Laboratorio de Pacientes en Estudio

		Glucosa	Creatinina	Hemoglobina	Urea	Plaquetas	Sodio
N		56	56	56	56	56	56
Promedio		106	1,3	12,2	50	122554	132
Mediana		95	1,2	11,3	35	108500	134
Moda		85	,8	11,6	34	100000	133
Desviación Std.		34	,5	10,4	38	56834	15
Minimo		67	,6	4,7	13	41000	40
Maximo		241	3,6	87,0	209	268000	146
Percentiles	25	85	1,0	9,3	26	85500	130
	50	95	1,2	11,3	35	108500	134
	75	119	1,4	12,7	68	140000	140

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

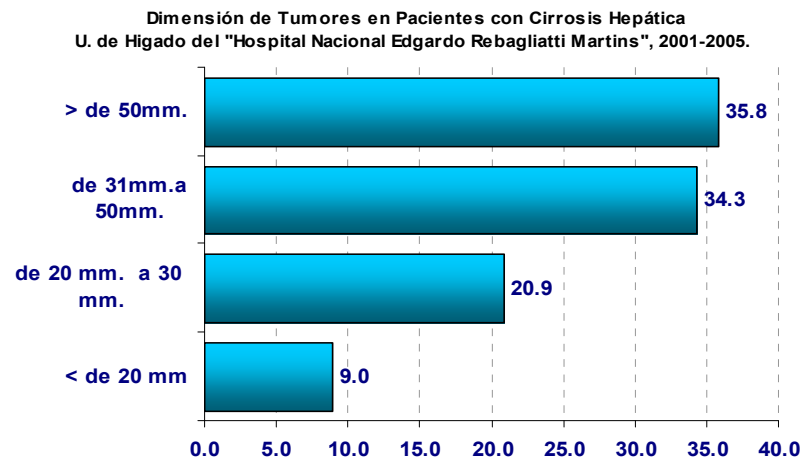
Características del Tumor

Del total de pacientes en estudio, el 73% presentó un tumor, mientras que el 27%, 2 ó más tumores, por tal razón el número de tumores en estudio se incrementó hasta 67; de los cuales no se registró sus dimensiones en 6 de ellos. El tamaño mínimo descrito fue

de 10mm y el mayor de 160mm. El tamaño promedio fue de 46mm, y la mayoría tuvo una medida de 30mm. En el 35,8% del total de tumores su tamaño fue mayor a 50mm.

Ver Gráfico N° 10

Gráfico N° 10



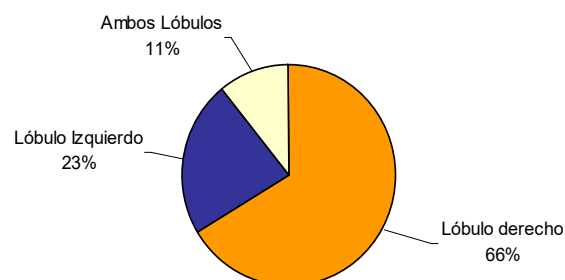
Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

El patrón nodular del carcinoma hepatocelular fue el más frecuente, presente en el 80,4% de los casos y la ubicación del tumor más frecuente fue en el lóbulo hepático derecho. Ver Gráfico N° 11.

En el 85% de los casos el carcinoma hepatocelular se asoció a hipertensión portal y el 10,7% de los casos a trombosis portal.

Gráfico N° 11

Localización de Tumor, en pacientes con Carcinoma Hepatocelular
U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

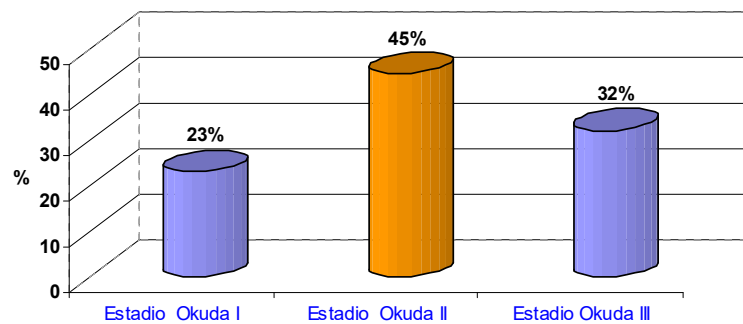
Estadio

Según la clasificación de OKUDA; el 45% (25 casos) del total de pacientes se encontró en Estadio OKUDA II y el 32% (18 casos) en estadio OKUDA III. Ver Gráfico N° 12

Al aplicar el sistema de estadiaje del BCLC, la mitad del total de pacientes (28 casos) correspondieron a estadio Terminal, el 10% (6 pacientes) a estadio avanzado. Sólo el 28% de los casos (16 casos) en estadio temprano. Ver Gráfico N° 13

Gráfico N° 12

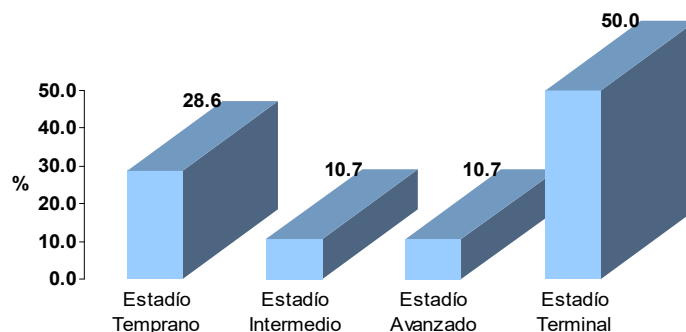
Estadio OKUDA de Carcinoma Hepatocelular , en pacientes con Cirrosis Hepática
U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Gráfico N° 13

Estadio de Carcinoma Hepatocelular según BCLC , en pacientes con Cirrosis
U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005.

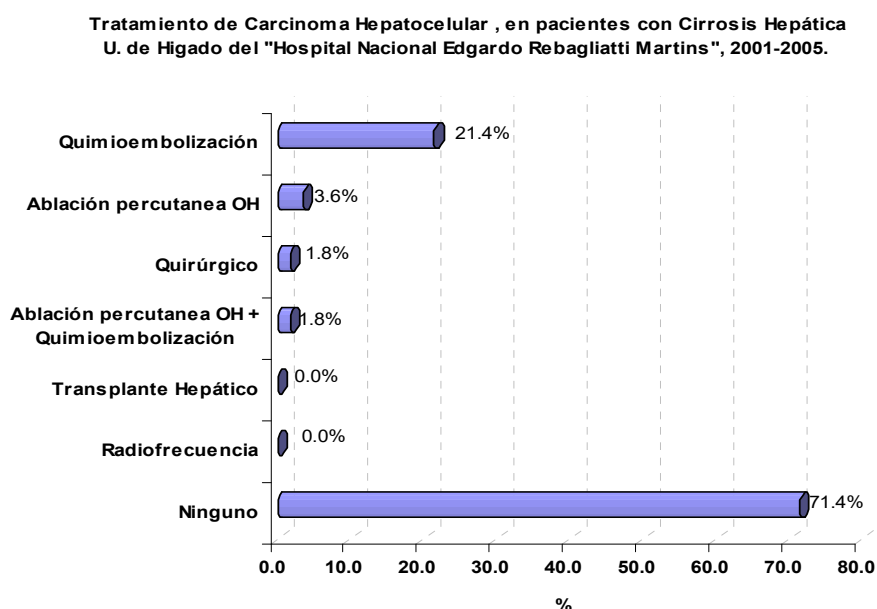


Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Tratamiento

Al evaluar el tratamiento administrado a estos pacientes, se encontró que sólo el 7,6% (4 pacientes) de la totalidad de pacientes recibió tratamiento con fin curativo (ablación percutánea con alcohol absoluto ó cirugía). Mientras que el 21% (12 pacientes) de los pacientes recibió tratamiento con fin paliativo y el 71,4% (40 pacientes) no fue sometido a tratamiento alguno. Ver Gráfico N° 14

Gráfico N° 14



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

En cuanto al tipo de tratamiento administrado según el estadio del carcinoma hepatocelular, se encontró que del total de pacientes en estadio temprano (16 pacientes), tan solo una cuarta parte de ellos recibió tratamiento con fin curativo y (ablación percutánea con alcohol en 3 casos y tratamiento quirúrgico en 1 caso) y el 43,8% con fin paliativo (quimioembolización) y el 31% no recibió tratamiento alguno.

De los pacientes en estadio intermedio (6 pacientes), el 66,7% (4 pacientes) fue sometido a quimioembolización, con fin paliativo, los restantes no recibieron tratamiento.

De los 34 pacientes en estadio avanzado y Terminal; el 97% de ellos no recibió tratamiento alguno. Ver Tabla N° 12.

Tabla N° 12

Tratamiento de Carcinoma Hepatocelular según estadio BCLC, U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

Total General	Tratamiento Recibido	56	100.0
Estadio Temprano	Total	16	100.0
	Quimioembolización	7	43.8
	Ablación percutanea OH	2	12.5
	Quirúrgico	1	6.3
	Ablación percutanea OH + Quimioembolización	1	6.3
	Ninguno	5	31.3
	Total	6	100.0
Estadio Intermedio	Quimioembolización	4	66.7
	Ninguno	2	33.3
	Total	6	100.0
Estadio Avanzado	Ninguno	6	
	Total	28	100.0
Estadio Terminal	Ninguno	27	96.4
	Quimioembolización	1	3.6

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Reingreso Hospitalario

Del total de pacientes en estudio, el 75% (42 pacientes) requirió de reingreso hospitalario entre 1 y 9 oportunidades; con un promedio de 3 reingresos por paciente. El total de reingresos sumaron 102, y de estos 2/3 partes fueron para el manejo de alguna descompensación de la enfermedad de fondo; mientras que el 18,7 y el 17% de las hospitalizaciones fueron con fin terapéutico y para ampliación del estudio del carcinoma hepatocelular respectivamente.

Mortalidad y Sobrevida

El tiempo de vida promedio una vez realizado el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, aplicando la prueba de los M estimadores se encontró en 6 meses en la población en estudio. Ver Tabla N° 13 y Gráfico N° 15.

Tabla N° 13

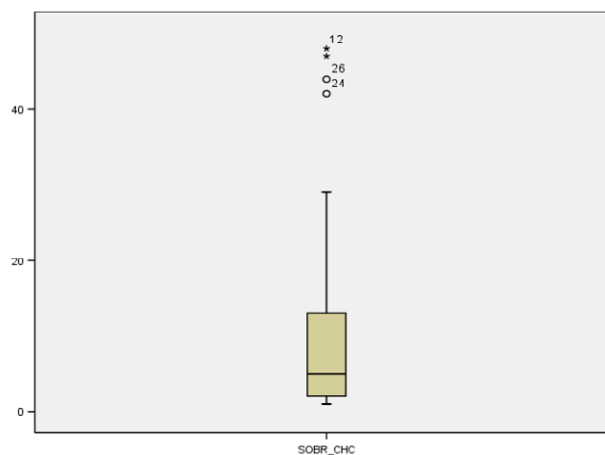
M-Estimators

	Huber's M-Estimator ^a	Tukey's Biweight ^b	Hampel's M-Estimator ^c	Andrew's Wave ^d
SOBR_CHC	6,92	6,03	6,58	6,04

- a. The weighting constant is 1,339.
- b. The weighting constant is 4,685.
- c. The weighting constants are 1,700, 3,400, and 8,500
- d. The weighting constant is $1,340 \cdot \pi$.

Gráfico N° 15

Diagrama de Caja de Tiempo de Vida Promedio en pacientes con Carcinoma Hepatocelular
U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Al cumplirse tres meses de realizado el diagnóstico del carcinoma hepatocelular el 30,4% de los pacientes ya había fallecido, a los seis meses el 46,4%. Al año dos terceras partes se encontraban como fallecidos.

El 69,7% de los pacientes en estudio se encontraban vivos hasta los tres meses de diagnóstico del carcinoma hepatocelular, el 53,6% a los seis meses y sólo una tercera parte de la población al transcurrir un año. Ver Tabla N° 14 y Gráfico N° 16 y 17.

Gráfico N° 16

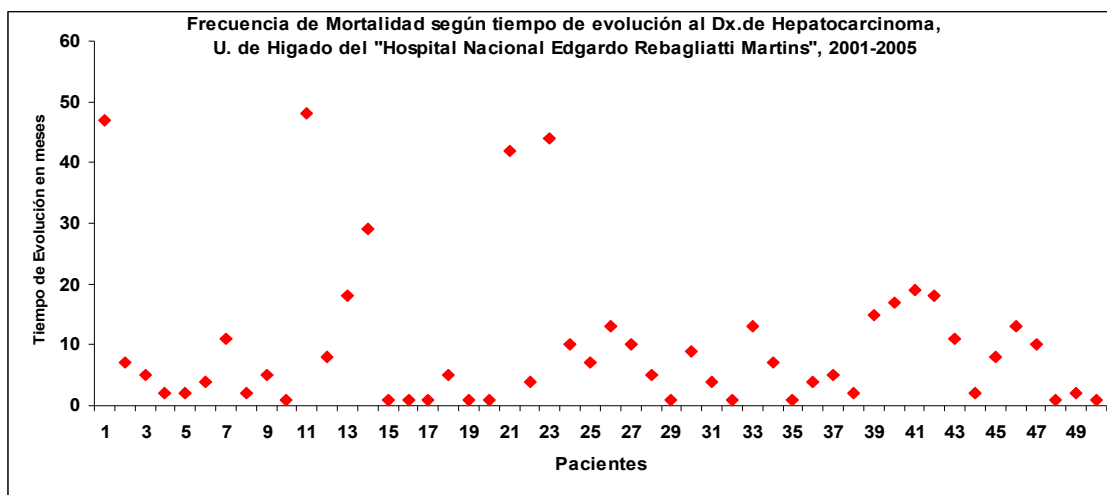


Tabla N° 14

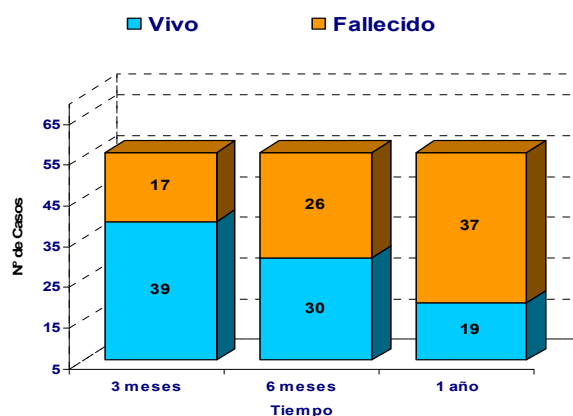
Mortalidad y Sobrevida de pacientes con Carcinoma Hepatocelular según Tiempo de Evolución U. de Hígado "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

Tiempo		N°	%
Tres meses	Vivo	39	69.6
	Fallecido	17	30.4
	Total	56	100.0
Seis meses	Vivo	30	53.6
	Fallecido	26	46.4
	Total	56	100.0
1 año	Vivo	19	33.9
	Fallecido	37	66.1
	Total	56	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. Hígado, 2001-2005

Gráfico N° 17

Mortalidad y Sobrevida de pacientes con Carcinoma Hepatocelular según Tiempo de Evolución U. de Hígado "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. Hígado, 2001-2005

Mortalidad según CHILD

A los 3 meses de diagnosticado el carcinoma hepatocelular más de la mitad (60%) de los pacientes CHILD C habían fallecido; el 12,5% de los pacientes CHILD B y ninguno de los CHILD A.

A los 6 meses de diagnosticado el carcinoma hepatocelular, el 72% de los pacientes CHILD C habían fallecido, y una cuarta parte de los pacientes CHILD B y A (25% y 26,7% respectivamente).

De los pacientes CHILD C se encontraban fallecidos el 84% de ellos al año de realizado el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. De los CHILD B el 56,3% y de los CHILD A el 46,7% de ellos. Ver Tabla N° 15

Mortalidad según Sistema de Estadiaje BCLC

A los 3 meses de diagnóstico del carcinoma hepatocelular; el 59,3% (16 pacientes) de pacientes en estadio terminal había fallecido, y sólo un paciente de estadio temprano (5,6%)

A los 6 meses del diagnóstico del carcinoma hepatocelular, el 70,4% (10) de pacientes en estadio terminal había fallecido. Falleció 1 paciente tanto del estadio avanzado como del estadio intermedio (20 y 16,7% respectivamente). De estadio temprano falleció el 27,8% de ellos.

Al año de diagnóstico del carcinoma hepatocelular el 81,5%(22 pacientes) en estadio terminal había fallecido, el 40% del estadio avanzado y el 66,7% de estadio intermedio.

Ver Tabla N° 16

Tabla N° 15

Mortalidad de Carcinoma Hepatocelular según CHILD PUGH en Pacientes con Cirrosis de la U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

C. de Rigado de Hospital Nacional Eduardo Rebagliatti Martins ; 2004-2006							
MORTALIDAD	CHILD PUGH						Total
	A		B		C		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
< de 3 meses	0	0	2	12,5	15	60	17
De 4 a 6 meses	4	26,7	2	12,5	3	12	9
De 7 a 12 meses	3	2,0	5	31,3	3	12	11
>12 meses	8	53,3	7	43	4	16	19
Total	15	100	16	43,7	25	100	56

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

Tabla N°16

Mortalidad de Carcinoma Hepatocelular según Estadio de BCLC en Pacientes con Cirrosis en la U. de Hígado del "Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins", 2001-2005

Tiempo de Enfermedad	Estadio según BCLC								Total
	Temprano		Intermedio		Avanzado		Terminal		
< 3 meses	1	5,6	0	0	0	0	16	59,3	17
De 4 a 6 meses	4	22,2	1	16,7	1	20,0	3	11,1	9
De 7 a 12 meses	4	22,2	3	50,0	1	20,0	3	11,1	11
>12 meses	9	50,0	2	33,3	3	60,0	5	18,5	19
Total	18	100	6	100	5	100	27	100	56

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con HCC de la U. de Hígado, 2001-2005

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El carcinoma hepatocelular es la quinta causa de cáncer y la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial ⁽²⁶⁾; globalmente se diagnostican 560,000 casos por año y un número similar fallece por año (550,000). En las últimas décadas se ha registrado un incremento de su incidencia en la mayoría de países con excepción de algunas áreas de China, Hong Kong y Shangai que ha presentado un descenso en su incidencia por modificación de algunos factores de riesgo.

El Norte y Sur América son áreas con bajas tasas de carcinoma hepatocelular en relación a otras poblaciones, ($<5/100,000$ habitantes) ⁽¹⁸⁾, En Estados Unidos reportan una tasa de 4.2/100,000; Canadá, 3.2/100,000 y Colombia, 2/100,000 habitantes; en dicho estudio no reportan datos de Perú. En el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti, la cirrosis hepática es la patología con mayor demanda hospitalaria y en esta población el carcinoma hepatocelular presenta una incidencia del 7% según el último reporte publicado por Bustíos y col ⁽²⁷⁾.

La prevalencia y las características clínicas y epidemiológicas dependen de la coexistencia de determinados factores de riesgo como las infecciones virales crónicas por VHB y VHC; consumo de alcohol crónico y cirrosis en general.

Es importante recordar que el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma hepatocelular son diferentes en los pacientes con cirrosis que en la población en general; y según su función hepática serán susceptibles de recibir determinado tipo de tratamiento.

La edad promedio de la población en estudio fue de 65 años; en los hombres 62 años y en las mujeres 68 años. Se mantiene la diferencia de 5 a 6 años entre ambos sexos,

como se describe en la mayoría de poblaciones.⁽²⁸⁾ La edad pico de nuestra población está entre los 61 a 70 años; a diferencia de lo descrito en otras poblaciones de baja incidencia (Estados Unidos, Canadá, Inglaterra) en que la edad pico está por encima de los 80 años. En los países con alta incidencia, la edad pico es menor (45 años). En otros estudios de la década pasada realizados en Latino América reportan una edad pico de 54 años en Brasil⁽²⁾; y en el Perú de 45 años⁽⁵⁾ ; 15 años menor que la encontrada en nuestro estudio; diferencia atribuible al mejor manejo de los pacientes con cirrosis hepática en la última década, mejorando su esperanza de vida.

En la mayoría de poblaciones el carcinoma hepatocelular es más frecuente en el sexo masculino; con una relación hombre: mujer que va de 2:1 a 4:1; tal como se encontró en nuestra población (2:1). La razón por la cual la tasa del carcinoma hepatocelular es mayor en hombres que en mujeres no está del todo aclarada; se cree que está en relación a la prevalencia de los factores de riesgo específicos para cada sexo; como por ejemplo los hombres son más susceptibles a ser infectados por VHB y VHC, consumen más alcohol y tabaco y presentan mayores niveles de hormonas androgénicas.

El 90% de nuestros pacientes proceden de Lima, más sólo el 38% son naturales de este departamento; este comportamiento se debe a la alta tasa de migración hacia la capital que ha ocurrido en las últimas dos décadas, modificando las zonas endémicas de VHB en nuestro país, como lo afirmó Cabezas en el estudio realizado sobre epidemiología de la hepatitis viral en el Perú en el año 2000.

Es interesante remarcar que el 50% de nuestros pacientes con infección por VHB, son naturales y procedentes del departamento de Lima, lo que indicaría un incremento de

esta enfermedad en nuestro medio y que no todos los casos son importados de los departamentos de la Sierra, con alta prevalencia, como ocurría hasta hace una década.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que la infección viral crónica por VHB es el principal factor de riesgo, seguido de HVC y del consumo de alcohol crónico. El carcinoma hepatocelular se asocio a infección por VHB en el 42% de los casos, pero sólo el 20% de la población total presentaba Antígeno de Superficie positivo al momento del diagnóstico cifras que difieren a las reportadas en el estudio realizado en Brasil (41%) ⁽²⁾.

A nivel mundial la infección por VHB constituye el principal factor de riesgo; y la presencia del Antígeno de Superficie incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular en 100 veces; en especial en las zonas endémicas donde la transmisión por lo general es vertical y van a la cronicidad un 90% de los casos. La gran mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular asociado a VHB se desarrolla en un fondo cirrótico (70 a 90%). El riesgo se incrementa en pacientes con antecedente de consumo de alcohol (9% de nuestra población) y en coinfección con VHC (9% de nuestra población).

En los pacientes que son Antígeno de Superficie negativo con aparente recuperación se debe considerar la posibilidad de hepatitis B oculta; ya que se ha descrito que aproximadamente el 11% de pacientes con carcinoma hepatocelular en Italia presentaban VHB oculta, 5 a 9% en Hong Kong; y en Inglaterra cifras aún mas altas (40%). Además en 52% de las personas infectadas con VHC con Antígeno de Superficie negativo que desarrollaron carcinoma Hepatocelular se encontró ADN VHB. ⁽²⁹⁾

Nuestro segundo factor de riesgo para carcinoma hepatocelular es el VHC, en particular en el sexo femenino. A nivel mundial constituye un factor de riesgo importante para carcinoma hepatocelular al incrementar su riesgo en 17 veces en comparación con la población con VHC negativo. Los factores que favorecen la progresión a carcinoma hepatocelular son la edad avanzada, el sexo masculino, ingesta de alcohol; coinfección con VHB (asociación presente en el 9% en nuestra población), HIV; y probablemente la obesidad (14%) y la diabetes mellitus (presente en el 20% de nuestros pacientes).

En un análisis realizado entre personas con VHB y VHC con carcinoma hepatocelular realizado en 1995 se demostró que la tasa de carcinoma hepatocelular por VHB permaneció estable entre los años 1975 y 1995 (16%), a diferencia de la tasa por VHC que se incrementó hasta un 80% durante el mismo periodo.

El tercer factor de riesgo encontrado en nuestra población fue el consumo crónico de alcohol, presente en el 43% de los hombres y en 5% de las mujeres. El alcohol es un reconocido factor de riesgo a dosis > 50 o 70g/d . a través del desarrollo de cirrosis; aún existe poca evidencia a su efecto carcinógeno directo. Además presenta un efecto sinérgico cuando se asocia a las infecciones virales como se ha comentado anteriormente.

Si es importante remarcar que en nuestra población existe una diferencia de frecuencia de los factores de riesgo en relación al sexo, siendo en el sexo masculino más frecuente la infección por VHB y en el femenino la infección por VHC; mientras que el consumo de alcohol crónico en nuestro medio es sólo importante en el sexo masculino (43%), mas no en el sexo femenino (5%). No se puede descartar que esta marcada diferencia se deba a un subregistro del consumo de alcohol en las mujeres por ocultamiento de información por motivos sociales entre otros.

En nuestra población el 18% de los casos de cirrosis son de etiología criptogénica o de etiología no determinada. En la actualidad cada vez se acepta más el hecho que la cirrosis criptogénica o de origen no determinada representa la forma más severa de esteatohepatitis no alcohólica, patología considerada como factor de riesgo para carcinoma hepatocelular; siendo difícil demostrar su asociación debido a que una vez establecida no puede identificarse, quedando sólo el antecedente de ser mujer, obesa y con diabetes mellitus. Existe evidencia que la obesidad incrementa el riesgo para carcinoma hepatocelular como se demostró en un estudio de seguimiento de dieciséis años a 900,00 personas obesas en los Estados Unidos; donde reportaron un incremento del riesgo en cinco veces para carcinoma hepatocelular.

La diabetes mellitus estuvo presente en el 20% de los casos y es aceptada como un factor de riesgo para cirrosis y carcinoma hepatocelular a través del desarrollo de esteatohepatitis; asociándose con un incremento en los niveles de insulina y de factores de crecimiento like insulina que son promotores potenciales de cáncer. La diabetes Mellitus incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular entre 2 a 3 veces; sin embargo no se puede diferenciar en cuantos de estos pacientes es la consecuencia de la cirrosis y no la causa.

Finalmente la cirrosis por se es un factor de riesgo para carcinoma hepatocelular, independiente de su etiología; y en nuestro país al igual que en el resto del mundo existe un incremento de su incidencia, asociado a la mayor sobrevida por las mejoras en su tratamiento.

El tiempo promedio de enfermedad hasta el diagnóstico del carcinoma hepatocelular fue de 2.3 años, siendo la mitad de ellos CHILD C y el 28% CHILD B. Al evaluar la forma

en que se realizó el diagnóstico se encontró que en dos terceras partes de nuestros pacientes el diagnóstico fue realizado durante una hospitalización motivada por una descompensación de la cirrosis y un tercio de los diagnósticos se debió al seguimiento ambulatorio de AFP y ecografía en pacientes compensados. Esta situación se debería a varias razones: primero, la selección de nuestra población se realizó en base a pacientes hospitalizados; segundo, el riesgo de carcinoma hepatocelular se incrementa con un mayor tiempo de evolución de la cirrosis, siendo la mitad de nuestros pacientes CHILD C; y tercero, el desarrollo del carcinoma hepatocelular desencadena la descompensación en el paciente cirrótico ya sea con ascitis o sangrado variceal.

En nuestra población el 64% de los pacientes cursó con niveles elevados de AFP ($>200\text{ng/ml}$) mientras que el 20% de los pacientes cursó con valores normales de AFP ($<20\text{ng/ml}$) al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular, tal como se ha descrito en la literatura. La sensibilidad y especificidad de la AFP como prueba de screening en pacientes portadores del VHB a niveles $>20\text{ng/ml}$ es de 64% y 91% respectivamente y en pacientes con cirrosis de 39 y 76% respectivamente. La AFP a niveles $>100\text{ng/ml}$ presenta una sensibilidad y especificidad de 13 y 97% respectivamente. Por lo tanto la sensibilidad diagnóstica de la AFP es sub-óptima y ampliamente influenciada por el nivel de corte; al incrementar el nivel de corte se incrementa la especificidad pero disminuye su sensibilidad. Su uso como único método de screening no es útil, pero sí, asociado a la ecografía; en especial en pacientes en quienes el tumor no es detectado por ecografía como un nódulo hepático, pero infiltra el hígado en forma difusa.^{(29) (30)}

El estadio y la función hepática en que se diagnóstica el carcinoma hepatocelular tiene importancia porque determina el tipo de tratamiento que se puede ofrecer al paciente; desafortunadamente en nuestra población más de la mitad de los pacientes fue diagnosticado en estadio avanzado y Terminal y la mitad de ellos eran CHILD C. En la mayoría de los casos el estadio fue determinado por la función hepática (CHILD C) y no por las características propias del tumor; ocasionando la exclusión de estos pacientes como candidatos para recibir tratamiento con fin curativo o paliativo; como ocurrió en nuestros pacientes un 70% de los casos. Esta realidad está en relación al mayor número de pacientes con cirrosis hepática por los motivos expuestos anteriormente, y que a la vez no cuentan con la posibilidad de ser sometidos a transplante hepático, incrementando el subgrupo de cirróticos CHILD C; situación diferente a la de los países europeos. Otra explicación es que muchos de estos pacientes son referidos en forma tardía de los diferentes policlínicos de la red, donde no reciben atención por médico especialista para un seguimiento adecuado.

En cuanto al tratamiento administrado, solo el 7,6% recibió tratamiento con fin curativo, cifra que corresponde a una cuarta parte de los pacientes con diagnóstico en estadio temprano. Lo cual indica que existen tres cuartas partes de estos pacientes que durante su evolución dejaron de ser tributarios de recibir tratamiento curativo, por aparición de alguna contraindicación para el tratamiento, por la imposibilidad de ingreso a lista de transplante hepático o por retraso en la aplicación de tratamiento por problemas de tipo logístico ó administrativo. (Citas muy alejadas por sobre demanda de pacientes, demora en las referencias, o la no operatividad de equipos diagnósticos).

El tiempo de vida promedio en nuestra población fue de 6 meses. La mortalidad a los 3 meses fue de del 30%, a los seis meses del 46% y al año del 66%. La sobrevida es influenciada por el grado de disfunción hepática, el estadio en que se realiza el diagnóstico y la aplicación de tratamiento curativo como el transplante hepático, cirugía y ablación percutánea con alcohol absoluto. La literatura europea reporta tasas de sobrevida a los cinco años para pacientes en estadio temprano entre 50 y 75%; cifras diferentes a las encontradas en nuestra población, en relación a que sólo 4 de nuestros pacientes (7,6%) fueron tributarios de recibir tratamiento con fin curativo, por las razones comentadas previamente⁽²⁰⁾.

En nuestro medio la mejor forma de disminuir la alta mortalidad del carcinoma hepatocelular a largo plazo es la prevención de los factores de riesgo para la cirrosis y el carcinoma hepatocelular y en pacientes con cirrosis realizar screening de carcinoma hepatocelular con AFP y ecografía abdominal según las pautas establecidas.

Finalmente es importante la realización de estudios de tipo prospectivo que evalúen la eficacia de las pruebas de screening en nuestra población con AFP y ecografía abdominal, así como la respuesta a los diferentes tratamientos para carcinoma hepatocelular.

Guía de Diagnóstico y Manejo para Carcinoma Hepatocelular

Uno de los objetivos del presente estudio fue establecer una guía de diagnóstico y tratamiento de carcinoma hepatocelular aplicable a nuestra población. Al evaluar nuestros resultados se consideró que la guía propuesta por la Asociación Americana

para estudio del Hígado (AASLD) es aplicable a nuestra realidad; sin embargo se importante establecer algunas pautas en relación a la prevención:

En la población general, en atención primaria de la red Rebagliatti:

1. Promover la vacunación contra hepatitis VHB en población no endémica y endémica.
2. Campañas para promover el no consumo de alcohol y drogas.
3. Realizar campañas para evitar vida sedentaria y obesidad.
4. Realizar prueba de transaminasas y ecografía abdominal en pacientes mayores de 40 años, en particular en pacientes con obesidad y diabetes mellitus.
5. Instalar salas independientes de hemodiálisis para pacientes infectados con VHB y HVC.
6. Realizar campañas para promover la cultura de donación de órganos.

Una vez identificada la cirrosis:

1. El paciente debe ser referido y evaluado por el médico Gastroenterólogo.
2. Realizar estudio para ingreso del paciente a lista de trasplante hepático.
3. Si la etiología es de origen viral y aún no recibe tratamiento; iniciar tratamiento según las indicaciones establecidas.
4. Vacunar contra el VHB, si este aún no ha sido vacunado.
5. Promover el no consumo de alcohol y tabaco en esta población.
6. Medición de AFP cada 6 meses en pacientes CHILD A y CHILD B. Si el paciente es CHILD C, ya no es necesario realizar este seguimiento.

7. Realizar ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes CHILD A y CHILD B.
8. De encontrarse incremento progresivo de AFP, o aparición de nódulo hepático aplicar el algoritmo para tratamiento establecido por la AASLD. Ver Anexo 7.3
9. De confirmarse el diagnóstico de carcinoma hepatocelular aplicar el algoritmo propuesto por la AASLD. Ver Anexo 7.4

V CONCLUSIONES

1. La edad promedio al realizarse el diagnóstico del carcinoma hepatocelular fue de 65 años. Es más frecuente en el sexo masculino, con una relación Masculino: Femenino de 2:1. El 90% procede del departamento de Lima.
2. La etiología probable ó el principal factor de riesgo asociado a carcinoma hepatocelular fue la infección crónica por VHB, seguida de la infección por VHC y la tercera causa fue el consumo de alcohol. El orden de frecuencia de los factores de riesgo varía con el sexo.
3. El tiempo promedio de enfermedad de cirrosis fue de 2.3 años al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular y el 46% de los pacientes fueron CHILD C.
4. El 80% de los pacientes fue sintomático al momento de su diagnóstico ; y en dos terceras partes el diagnóstico se realizó a partir de una hospitalización para el manejo de una descompensación de la cirrosis.
5. El nivel promedio de AFP encontrado fue de 788ng/ml. El 64% presentó niveles superiores a 200ng/ml. Existe un 20% de casos de carcinoma hepatocelular con niveles de AFP normal.
6. En el 60% de los casos la bilirrubina total fue $>$ a 2mg/dl y en más de dos terceras partes de los casos se encontró niveles anormales de albúmina, TGO, TGP (84%; 98%; y 72% respectivamente).

7. El tamaño promedio de los tumores fue de 46mm, y su ubicación más frecuente fue en el lóbulo hepático derecho.
8. En la mitad de los casos de nuestra población, el carcinoma hepatocelular se diagnosticó en estadio terminal; el 10% en estadio avanzado e intermedio y el 28% de casos en estadio temprano; según el sistema de estadiaje del BCLC.
9. De la totalidad de los pacientes, sólo el 7,6% recibió tratamiento con fin curativo y el 21% paliativo. El 71,4% no recibió tratamiento alguno.
10. De los pacientes diagnosticados en estadio temprano, tan solo una cuarta parte recibió tratamiento de tipo curativo, 44% de tipo paliativo y una tercera parte no recibió tratamiento.
11. De los pacientes en estadio intermedio, dos terceras partes de los casos recibió tratamiento paliativo y el resto ningún tratamiento. De los pacientes en estadio avanzado y terminal el 96% no recibió tratamiento alguno.
12. El 30% de los pacientes falleció a lo tres meses de realizado el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, el 46% a los seis meses y el 66% al año.
13. El tiempo de vida promedio una vez realizado el diagnóstico del carcinoma hepatocelular fue de 6 meses.

14. La sobrevida de carcinoma hepatocelular fue del 70% a los tres meses de realizado el diagnóstico, del 54% a los seis meses y del 33% al año de realizado el diagnóstico.
15. El grado de disfunción hepática influye en la mortalidad de los pacientes con carcinoma hepatocelular. A los tres meses de diagnóstico falleció el 60% de los pacientes CHILD C, el 12,5% de los CHILD B y ninguno de los CHILD A.
16. El estadio al momento del diagnóstico del carcinoma hepatocelular determina la mortalidad en estos pacientes. A los 6 meses del diagnóstico, falleció el 70% de los pacientes en estadio terminal; el 20% del estadio avanzado; y el 16,7% del estadio intermedio.

VI BIBLIOGRAFÍA

1. Sonia Indacochea, Rosa Bueno, Juan Carlos Ferrufino. Cáncer hepático en área endémica de hepatitis B: A propósito de 19 casos. Revista de Gastroenterología del Perú; 17 (1). 1997
2. C. Goncalves, F. Pereira. Hepatocellular carcinoma in Brazil: Report of a national survey (Florianopolis). Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo; 39 (3). Junio 1997
3. Eloy Ruiz F. Tratamiento quirúrgico del Hepatocarcinoma. Revista de Gastroenterología del Perú;1998:18, Suplemento N°1
4. E. Ruiz; M. Almonte; R.Pizarro (1998) Infección con virus de la Hepatitis B y Hepatitis C como factores de riesgo para Hepatocarcinoma en el Perú: Estudio de casos y controles. Revista de Gastroenterología del Perú 1998;18:3
5. Marcela Donayre, Alejandro Busellau, Jaime Cok. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Enero 1969- Abril 1997) Hallazgos clínicos y de laboratorio. Revista de Gastroenterología del Perú; 19 (1) 15- 25. 1999
6. C. Manterola, S.Muñoz, J. Araya. Hepatocarcinoma. Descripción de características clínicas verificadas en una región de Chile. Revista médica de Chile; 128 (8). Agosto 2000.
7. Schoniger-Hekele M, Muller C (2001) Hepatocellular carcinoma in central Europe: prognostic features and survival. GUT 2001;48:103-109
8. Bruix J, Llovet JM (2002). Prognostic Prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:519-524

9. Gustavo Farfán, César Cabezas. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú. Revista de Gastroenterología del Perú; 22 (4). 2002
10. F.Palacios; A.Yabar (2002) Tumoraciones hepáticas con marcada elevación de alfa feto proteína, no siempre corresponde a carcinoma hepatocelular. Enfermedades del Aparato Digestivo 2002 5;3:21-23
11. S.Shiina, T.Teratani (2002) Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma: From percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. International Journal for Cancer Research and treatment 2002 62; suplemento 1
12. Llovet JM, Real MI, Montanya X (2002) Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, a randomized controlled trial. Lancet 2002;359:1734-1739
13. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D (2003) Small Hepatocellular carcinoma in cirrosis: randomized comparision of radio-frecuency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228(1):235-240
14. M.Dávalos. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. Symposium APEH- Abril 2003
15. Vicente Arroyo. (2003) Hepatocellular Carcinoma (279 -350). Progress in the Treatment of Liver Diseases. Barcelona: Medicina STM Editores, S.L.
16. W. Scheppach, R.S. Bresalier (2003) Gastrointestinal and Liver Tumors. Germany: Springer-Verlag
17. S. D. Ryder (2003) Guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatocellular carcinoma in adults. Gut 2003;52:1-8

18. Jordi Bruix. (2004) Hepatocellular Carcinoma. Barcelona: Penmanyer publications
19. Hepatitis Annual Update (2004) Proceedings of the second annual Clinical Care Options for hepatitis Symposium. Dana Point, California Junio 24 – 27.
20. Jordi Bruix and Morris Sherman. AASLD Practice Guideline: Management of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. Noviembre 2005 1208- 1230.
21. Bolondi et al (2005). Diagnosis of Small Hepatocellular carcinoma - Editorial Hepatology 41:27 – 34
22. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.(2005) Prognostic Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2005 41:707-716
23. S. Shiina et al. (2005) Intratumoral ablation therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma of 3cm or less. Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology 2005 2,438
24. A. Grieco; M. Pompili (2005). Prognostic factors of survival in patients with early – intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non- surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. Gut 2005; 54:411-418
25. R.Palmer Beasley (2006).Diabetes and Carcinoma Hepatocellular. Hepatology 2006;44(6):1408-1410
26. Parkin DM. (2000). Global Cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncology 2001;2:533-543
27. Bustíos C; Dávalos M; Román R; Zumaeta E.(2007). Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM es-Salud. Revisata de Gastroenterología del Perú 2007;3: 238-245.

28. Catherine A. McGlynn; Hasem B. El-Serag (2004). Hepatocellular Carcinoma. Barcelona: Penmanyer publications.
29. Torbenson M; Thomas DL.(2002). Ocult Hepatitis B. Lancet Infect Diseases. 2002;2:479-486
30. Oka F, Tamori A, Kuroki T, Yamamoto S (1994). Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994;19:61-66
31. Mc Mahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al (2000). Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B. Hepatology 2000;32:842-846.

VII ANEXOS

7.1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NombreHC:

Edad: Sexo: F (.....) M (.....)

Lugar de Nacimiento:.....

Teléfono:.....

Procedencia:.....

DNI:.....

Factores de Riesgo:

VHB crónica: (.....) AgS(.....) Age (....) Antecedente (...)

VHC crónica: (.....)

Consumo de alcohol : No (....) Sí (...) Obesidad (....) Diabetes (....)

Otros:.....

CHILD PUGH

Etiología probable:

Parámetros	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dl	≤ 2	2 – 3	> 3
Albúmina g/dl	$>3,5$	2,8 – 3,5	$< 2,8$
Protrombina	1 - 3	4 - 6	>6
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4
CHILD	ptos		

Motivo de ingreso:.....

Diagnóstico Inicial de HCC:

Clínico:

Hallazgo/Asintomático (.....) Síntomas (.....) HDA (.....)

Ascitis (.....)

AFP:.....

Encefalopatía (.....)

Ictericia (.....)

Otros:..... (.....)

Imágenes compatibles:

Ecografía: (.....)

TAC: (.....)

RMN: (.....)

Biopsia hepática:.....

.....

Laboratorio:

Glucosa:.....

Hemoglobina:.....

Plaquetas:.....

Creatinina:.....

Urea:.....

Na+:.....

TGO.....

TGP.....

F.Alcalina.....

Características del tumor:

Dimensiones:.....

Lóbulo derecho: (.....) Izquierdo (.....) Ambos (.....)

Único: (.....) Múltiple (.....)

Nodular: (.....) Difuso (.....)

Trombosis porta (.....) HTP (.....)

Estadio:

ESTADIAJE DE OKUDA		
Criterio	Positivo	Negativo
Tamaño tumoral	>50%	<50%
Ascitis	Detectable clínicamente	Clínicamente ausente
Albúmina	<3mg/dl	>3mg/dl
Bilirrubina	>3 mg/dl	<3mg/dl

I. No positivo II. Uno o dos positivos III. Tres o cuatro positivos

SISTEMA DE ESTADIAJE CLINICA DE CANCER HEPATICO DE BARCELONA				
Estadio BCLC	PST	Estadio Tumoral	Estadio Okuda	Función hepática
A: HCC Temprano	0			
A1	0	Único, <5cm	I	No HTP y BT Normal
A2	0	Único, <5cm	I	HTP y BT Normal
A3	0	Único, <5cm	I	HTP y BT anormal
A4	0	3 tumores<3cm	I - II	Child A-B
B: HCC Intermedio	0	grande multinodular	I - II	Child A-B
C: HCC Avanzado	1 -2	Invasión vascular o extensión extrahepática		Child A-B
D: HCC Terminal	3- 4	Cualquiera	III	Child C
Estadio A y B: Todos los criterios deben ser cumplidos				
Estadio C: Al menos 1 criterio; PST 1-2 o Invasión vascular/extensión extrahepática				
Estadio D: Al menos 1 criterio; PST 3-4 o Okuda III/ Child Pugh C				

Tratamiento recibido:

Quirúrgico: (.....) Ablación percutánea OH (.....)
 Radiofrecuencia (.....) Quimioembolización (.....)
 Ninguno (.....)

Reingreso hospitalario:.....

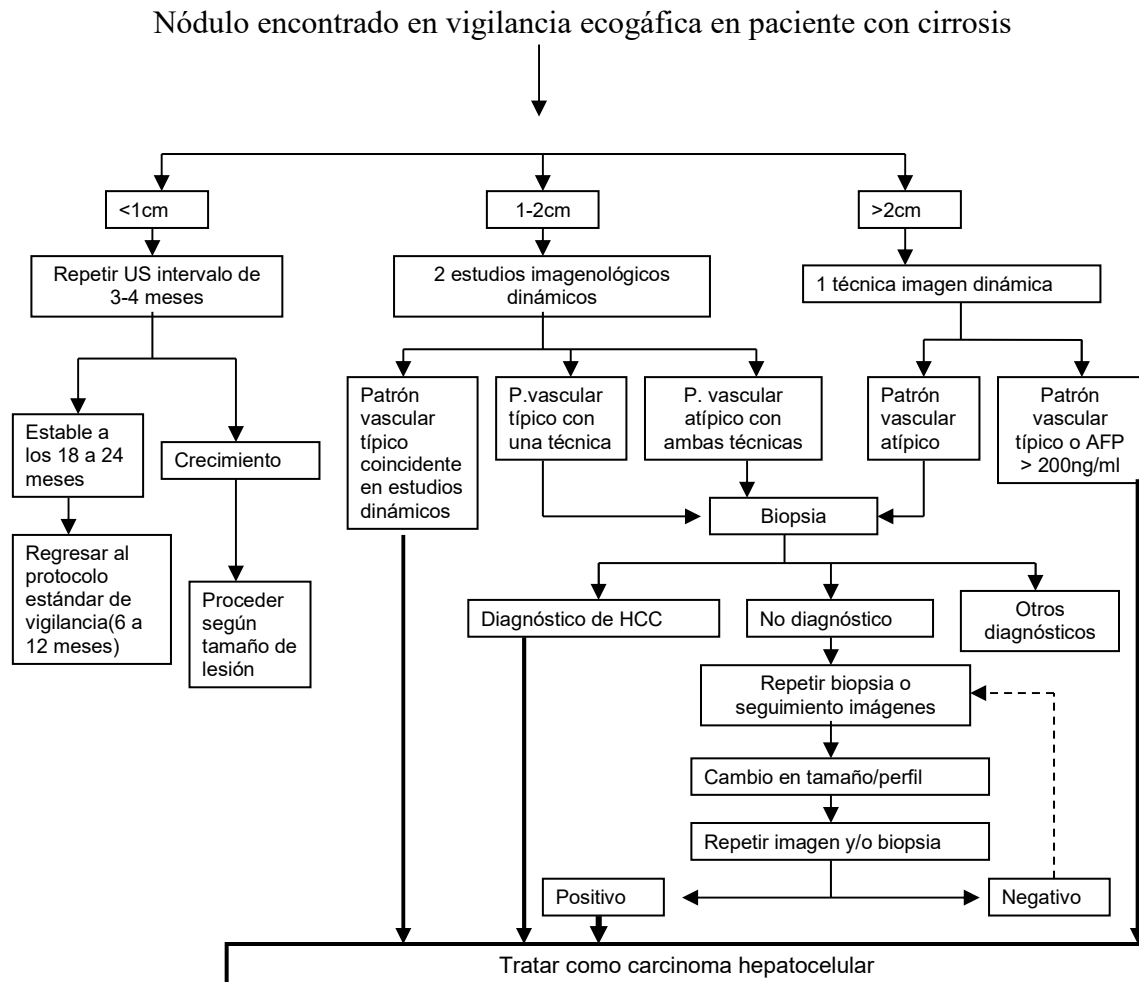
Causa de muerte: Infección: (.....)
 Hemorragia (.....)
 Otras (.....).

Fecha de fallecimiento:.....

7.2 ESCALA DE GRADUACIÓN DE DESEMPEÑO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

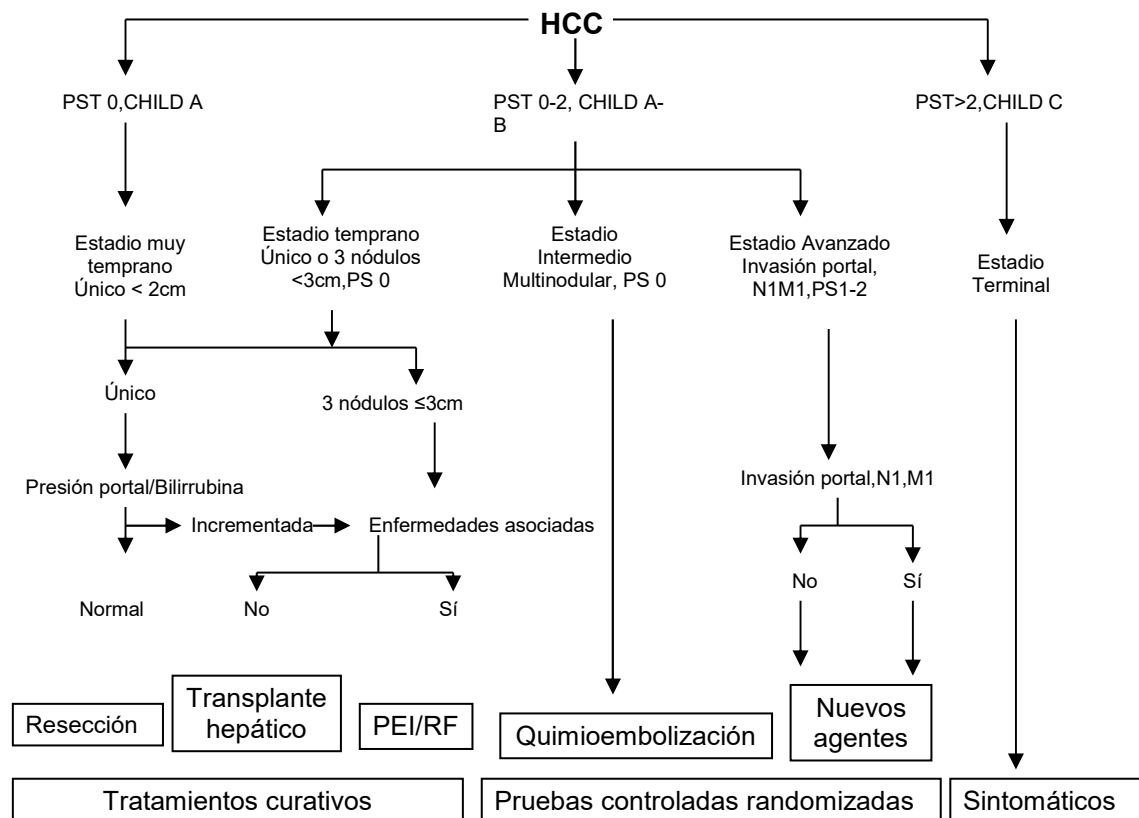
ESTADIO 0:	full actividad, vida normal, no síntomas
ESTADIO 1:	Síntomas menores, capaz de realizar actividad ligera.
ESTADIO 2:	Capaz de valerse por sí mismo, pero incapaz de trabajar Levantado >50% de las horas despierto
ESTADIO 3:	Limitada capacidad de valerse por sí mismo. Confinado a la cama o silla >50% de las horas despierto
ESTADIO 4:	Completamente incapacitado. Confinado a la cama o silla.

7.3 Algoritmo de investigación de nódulo hepático encontrado durante vigilancia ecográfica en hígado cirrótico



Fuente: AASLD Practice Guideline: Management of Hepatocellular Carcinoma ⁽²⁰⁾

7 4. Estrategia de Estadaje y tratamiento en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular según BCLC



Fuente: AASLD Practice Guideline: Managment of Hepatocellular Carcinoma ⁽²⁰⁾